



FI000090873B

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT 90873

C (45) Patentti myönnetty
Patent myöntöno 11 01 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 501/46

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 885622
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 02.12.88
(24) Alkupäivä - Löpdag 02.12.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 05.06.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
04.12.87 JP 62-308351 P

(71) Hakija - Sökande

1. Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka 541, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Maeda, Yoshiharu, 1757-47 Higashiguminoki 1-chome, Osaka-sayama, Osaka 589, Japan, (JP)
2. Mizuno, Yukio, C-1008, 19 Mihogaoka, Ibaraki, Osaka 567, Japan, (JP)
3. Nakatani, Akira, 20-1104, 4 Morikitacho 1-chome, Higashinada-ku, Kobe, Hyogo 658, Japan, (JP)
4. Yamano, Mitsuhisa, 19-1, Taishi-cho, Kawachinagano, Osaka 586, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Borenus & Co Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 7 β -/(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido/-3-(1-imidatso/1,2-b/-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin kiteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av kristaller av 7 β -/(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksi-iminoacetamido/-3-(1-imidazo-/1,2-b/-pyridazinium)metyl-3-kefem-4-karboxylat-hydroklorid

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 85858 (C 07D 501/46)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö kohdistuu 7 β -[(2)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin tai sen solvaatin kiteisiin, jotka ovat stabiileja, joiden liukoisuus veteen on parantunut ja joita voidaan käyttää bakteereja erinomaisesti torjuvana aineena.

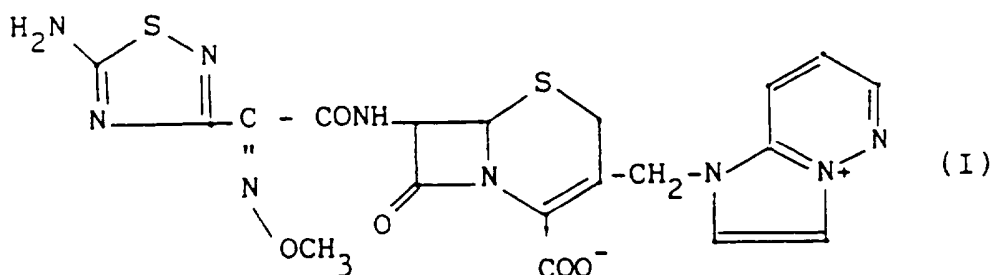
Uppfinningen avser kristaller av 7 β -[(2)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoximinoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)-metyl-3-kefem-4-karboxylat-hydroklorid eller dess solvat, vilka kristaller är stabila och har en förbättrad löslighet i vatten och kan användas som utmärkta antibakteriska ämnen.

Menetelmä 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin kiteiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning av kristaller av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksi-iminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-kefem-4-karboxylat-hydroklorid

Oheinen keksintö kohdistuu 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatin (josta käytetään ohessa lyhyesti nimitystä SCE-2787) hydrokloridin (josta käytetään ohessa nimitystä SCE-2787(HCl)) tai sen solvaatin kiteiden valmistukseen. Yhdisteillä on mikrobeja torjuvaa vaikutusta.

SCE-2787 on käyttökelpoinen kefeemiyhdiste, joka on julkaistu japanilaisessa patenttijulkaisussa Kokai Tokkyo Koho 62-149682 (eurooppalainen julkaistu patenttihakemus EP 203271), ja jolla on alla esitetty kaava I, ja jolla on mikrobeja tehokkaasti torjuvaa aktiivisuutta gram-positiivisia sekä gram-negatiivisia bakteereja vastaan.



SCE-2787:llä on erinomaista mikrobeja torjuvaa aktiivisuutta, mutta siihen liittyy kuitenkin myös eräitä ongelmia. Sitä ei olla kyetty valmistamaan muissa kuin amorfisessa muodossa. Amorfisen kiintoaineen stabiilisuus on epätydyttävä ja kun sitä varastoidaan pitkiä aikoja tavanomaisissa olosuhteissa, se muuttua väriään ja sen puhtaus heikkenee (eli aktiivisen aineosan pitoisuus pienenee). Tämän amorfisen kiintoaineen tuottamiseksi olennaisesti puhtaassa muodossa tarvitaan epäedullisesti vaivalloisia puhdistusvaiheita.

Edellä esitettyjen ongelmien ratkaisemiseen tähänneiden perusteellisten tutkimusten tuloksena oheiset keksijät totesivat, että yhdistettä SCE-2787 voidaan saada pysyvinä kiteinä ja että se on helposti puhdistettavissa kiteyttämällä. Kuitenkin todettiin, että täten puhdistetun kiteisen yhdisteen SCE-2787 liukoisuus on riittämätön, jotta sitä voitaisiin käyttää injektoimalla annettavana lääkekemikaalina. Näin ollen oheisen keksinnön tavoitteena on saada aikaan yhdisteen SCE-2787 uusi muoto, jonka stabiilisuus ja liukoisuus on tyydyttävä, ja jota voidaan soveltaa käytännössä lääkekemikaalina.

Oheisen keksinnön puitteissa ollaan tehty tutkimuksia, joiden tavoitteena on ollut löytää mikrobien torjumista ajatellen hyvin aktiivinen SCE-2787-muoto, jonka stabiilisuus varastointaessa on hyvä ja liukoisuus veteen riittävä, ja joka muoto esiintyy mikäli mahdollista kiteisenä, mikä olisi edullista ajatellen puhdistamista, käsittelyä, puhtautta ja niin edelleen. Kuitenkin, samalla tavalla kuin usein kefalosporiinienkin tapauksessa, eräiden SCE-2787-muotojen, joiden liukoisuus ja stabiilisuus ovat riittävät, kiteyttäminen on ollut hyvin vaikeata huolimatta siitä, että oheisen keksinnön puitteissa on yritetty käyttää erilaisia olosuhteita tällaisten stabiilien ja vesiliukoisten SCE-2787-muotojen kiteyttämiseksi pitkien ajanjaksojen aikana. Oheisen keksinnön puitteissa onnistuttiin lopulta kiteyttämään SCE-2787(HCl) ja todettiin, että yhdisteen SCE-2787 monohydrokloridin [eli SEC-2787(HCl)] vesiliukoisuus on odottamattomasti huomattavasti parempi, ja että se voi esiintyä stabiileina kiteinä. Oheisen keksinnön puitteissa tehtiin edelleen tutkimuksia sellaisten menetelmien aikaansaamiseksi, joilla menetelmillä tällä tavalla saaduista, solvaattina olevista kiteistä voitaisiin poistaa niiden sisältämä orgaaninen liuotin, ja joilla SCE-2787(HCl)-kiteitä voitaisiin tuottaa käyttämättä lainkaan orgaanista liuotinta. Tämän tuloksena todettiin odottamattomasti, että vaikka liuottimen poistaminen tyydyttävällä tavalla onkin vaikeata tavallista vakuumikuivausta käyttäen siten, ettei aktiivinen aineosa hajoa, niin liuottimen tyydyttävään poistumiseen päästään kuitenkin käsittelemällä mainittuja kiteitä sellaisilla eri-

tyisillä, liuotinta poistavilla tekniikoilla kuten uuttamalla ylikriittisellä fluidilla tai kostuttamalla. Samoin todettiin, että yhdistettä SCE-2787(HCl) voidaan valmistaa saattamalla SCE-2787 reagoimaan suoraan kiinteässä muodossa kaasumaisen HCl:n kanssa, jolloin välttyään edullisesti orgaanisten liuottimien käytöltä ja näin ollen orgaanisten liuottimien poistamiselta reaktion jälkeen. Näihin havaintoihin perustuneiden lisätutkimusten tuloksena oheinen keksintö on saatu viedyksi loppuun.

Oheisen keksinnön mukaisesti saatujen SCE-2787(HCl)-kiteiden liukoisuus veteen on vähintään 1000 mg/cm³ (15 °C, pH 1,0... 1,9), kun taas (kiteisen) yhdisteen SCE-2787 liukoisuus on noin 17 mg/cm³ (25 °C). Täten on ilmeistä, että SCE-2787-kiteiden liukoisuutta veteen voidaan suurentaa olennaisesti muuttamalla yhdiste hydrokloridikseen.

Näin ollen keksinnön kohteena on menetelmä 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin tai sen solvaatin kiteiden valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista että

(1) 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatetaan reagoimaan kloorivedyn yhden tai useamman, mainitun yhdisteen suhteen lasketun ekvivalentin kanssa väliaineessa, jossa on 0,1 paino-osaa tai enemmän yhdisteen yhtä paino-osaa kohden vettä ja hydrofiilista orgaanista liuotinta 1...10-kertainen määrä vesimäärään verrattuna, minkä jälkeen tuloksena olevat kiteet otetaan talteen, tai

(2) 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatetaan reagoimaan kiinteänä kaasumaisen kloorivedyn kanssa.

Kun oheisen keksinnön mukainen SCE-2787(HCl) kiteytetään alunperin, niin yhdisteen SCE-2787 kiteitä liuotetaan laimeaan kloorivetyhappoon ja tämä liuos väkevöidään puoleen alkuperäi-

sestä tilavuudestaan, minkä jälkeen saatavaan tiivisteeseen lisätään dimetyyliformamia. Tähän seokseen lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen vähitellen asetonia, jolloin saadaan kiteitä. SCE-2787(HCl):n kiteyttäminen on mahdollista monissa erilaisissa olosuhteissa siten, että SCE-2787 saatetaan reagoimaan kloorivedyn kanssa ja täten saatuja kiteitä käytetään kidealkioina.

Oheisen keksinnön toteuttamiseksi käytettävää lähtömateriaalia eli yhdistettä SCE-2787 voidaan tuottaa amorfisessa muodossa esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu edellä mainitussa japanilaisessa patenttijulkaisussa Kokai Tokyo Koho 62-149682 (julkaistu EPA 203271), erityisesti sen esimerkissä 13.

Menetelmässä, jolla yhdistettä SCE-2787(HCl) tuotetaan orgaanista liuotinta käyttäen, SCE-2787-kiteitä voidaan tuottaa liuottamalla yhdisteen SCE-2787 amorfista jauhetta pieneen määrään vettä tai puhdistamalla ja väkevöimällä tällainen jauhe tavanomaisella tavalla. Niitä voidaan tuottaa myös neutraloimalla yhdisteen SCE-2787(HCl) vesiliuos alkalilla, kuten natriumvetykarbonaatilla.

Yleisesti, SCE-2787 (amorfinen tai kiteinen) saatetaan reagoimaan kloorivedyn yhden tai useamman ekvivalentin (taloudelliselta kannalta edullisesti korkeintaan noin 5 ekvivalentin kanssa, vaikka ylärajaa ei olekaan) kanssa siten, että läsnä on 0,1 paino-osaa tai enemmän (taloudelliselta kannalta edullisesti korkeintaan noin 10 paino-osaa, vaikka ylärajaa ei olekaan), edullisesti 1...5 paino-osaa vettä yhdisteen SCE-2787 yhtä paino-osaa kohden ja vesimäärään verrattuna noin 1...10-kertainen määrä orgaanista liuotinta.

Käyttökelpoisia orgaanisia liuottimia ovat edullisesti hydrofiiliset orgaaniset liuottimet. Esimerkkeinä käyttökelpoisista orgaanisista liuottimista voidaan mainita ketonit (esim. asetoni), eetterit (esim. tetrahydrofuraani), alemmat alkoholit (esim. metanoli, etanoli, jne.), esterit (esim. etyyliasetatti, jne.), hiilivedyt (esim. bentseeni), amidit (esim. N,N-

dimetyyliformamidi), nitriilit (esim. asetonitriili) sekä halogenoidut hiilivedyt (esim. metyleenikloridi). Kloorivetyä HCl voidaan käyttää kloorivetyhapon vesiliuoksena tai liuoksena missä tahansa edellä mainitussa liuottimessa tai vaihtoehtoisesti kaasumaista kloorivetyä voidaan johtaa (kiteisen tai amorfisen) SCE-2787:n liuokseen tai suspensioon, joka on tehty veteen tai orgaaniseen liuottimeen. Toinen käyttökelpoinen tapa saattaa HCl reagoimaan yhdisteen SCE-2787 kanssa on saattaa kaasumainen kloorivety reagoimaan suoraan kiinteään SCE-2787:n kanssa. Edellä kuvatussa menetelmässä yhdisteen SCE-2787 ja kloorivedyn HCl välinen reaktio veden ja orgaanisen liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta tapahtuu välittömästi. Kiteytymisen vaatima aika voi vaihdella mm. käytetyn veden, orgaanisen liuottimen ja HCl:n määrästä riippuen. Suureen saantoon pääsemiseksi on toivottavaa ja edullista käyttää kiteyttämiseen aikaa noin 5 minuutista 24 tuntiin.

Orgaanista liuotinta hyväksikäyttävän tuotantomenetelmän mukaisesti keksinnön kohteena olevia SCE-2787(HCl)-kiteitä voidaan tuottaa edullisemmin yleisesti liuottamalla tai suspendoimalla SCE-2787-kiteitä veteen ja lisäämällä kloorivetyä tai kloorivetyhappoa, tai liuottamalla yhdistettä SCE-2787 suoraan kloorivetyhappoon, minkä jälkeen lisätään orgaanista liuotinta kiteytymisen aiheuttamiseksi ja tuloksena olevat kiteet otetaan talteen esimerkiksi suodattamalla. Tällä tavalla saatu orgaanisen liuottimen solvaatti voidaan muuntaa orgaanista liuotinta sisältämättömiksi SCE-2787(HCl)-kiteiksi alistamalla mainittu solvaatti sopivaan, orgaanista liuotinta poistavaan toimenpiteeseen. Kuten edellä mainittiin, edullisempi menetelmä on myös puhaltaa kaasumaista kloorivetyä kiinteään SCE-2787-yhdisteeseen, jota ei siis olla liuotettu eikä suspendoitu liuottimeen. Tässä menetelmässä ei edullisesti tarvitse toteuttaa toimenpidettä orgaanisen liuottimen poistamiseksi. Erityisemmin, menetelmä yhdisteen SCE-2787(HCl) tuottamiseksi orgaanisia liuottimia käyttämättä voidaan toteuttaa johtamalla kiinteään SCE-2787-yhdisteeseen kaasua, joka sisältää kaasumaista kloorivetyä noin 0,01...3 %:n pitoisuutena (painoprosenttinen pitoisuus; merkinnällä "%" tarkoitetaan seuraavassa

painoprosenttista pitoisuutta, mikäli toisin ei mainita), edullisesti noin 0,05...2 %. Esimerkkinä kaasusta, jota voidaan käyttää HCl-kaasun laimentamiseen, voidaan mainita hiilidioksidi tai typpi. Tässä menetelmässä käytetään lähtömateriaalina edullisesti kiteistä SCE-2787-muotoa.

Yhdisteen SCE-2787(HCl) ja orgaanisen liuottimen välisiä solvaatteja voidaan valmistaa seuraavalla tavalla. Esimerkiksi asetonisolvaatin tapauksessa kiteistä SCE-2787-yhdistettä suspendoidaan veteen, jota käytetään 1/3...10 paino-osaa, edullisesti 1/3...2 paino-osaa yhdisteen SCE-2787 yhtä paino-osaa kohden, sitten lisätään 1...5 ekvivalenttia kloorivetyhappoa yhdisteen SCE-2787 liuottamiseksi ja tämän jälkeen lisätään asetonia määränä, joka on 2...6-kertainen, edullisesti 3...5-kertainen käytettyyn vesimäärään nähden, yhdisteen SCE-2787(HCl) asetonisolvaatin kiteyttämiseksi. Tällä tavalla saatu SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatti sisältää yleensä 0,5...1 ekvivalenttia asetonia. Etanolisolvaatin tapauksessa yhdisteen SCE-2787(HCl) etanolisolvaatti kiteytetään edullisesti SCE-2787:n edellä mainitusta kloorivetyhappoliuoksesta etanolilla, jota käytetään määränä, joka on 2...5-kertainen, edullisesti 2...3-kertainen, mainitussa kloorivetyhappoliuoksessa käytettyyn vesimäärään nähden. Täten saatu SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatti sisältää yleensä 0,5...1,5 ekvivalenttia etanolia. Lisäksi etanolia, metanolia, tetrahydrofuraania, etyyliasetaatia, bentseeniä, N,N-dimetyyliformamidia ja muita vastaavia, edellä mainittuja liuottimia vastaavia solvaatteja voidaan valmistaa sekoittamalla SCE-2787(HCl):n asetonisolvaattia, jota voidaan saada tehokkaasti edellä esitetyllä tavalla, vastaavaan orgaaniseen liuottimeen. Etanolisolvaattia voidaan myös valmistaa johtamalla etanolilla kylästettyä typpikaasua asetonisolvaattiin.

Kukin täten saatu SCE-2787(HCl):n solvaatti todetaan kiteiseksi jauheeseen perustuvan röntgensädediffraktion perusteella. Saadut SCE-2787(HCl)-solvaatit ovat erittäin puhtaita ja hyvin stabiileja.

Toisaalta on toivottavaa, että eräistä edellä kuvatulla menetelmällä saatavista orgaanisen liuottimen solvaateista poistetaan orgaaninen liuotin ennen niiden käyttämistä farmaseuttisissa yhdisteissä. Liuottimia ei saada kuitenkaan poistetuiksi tyydyttävällä tavalla esimerkiksi tavanomaisella vakuumikuivauksella siten, ettei itse SCE-2787(HCl) hajoaisi. Oheisen keksinnön mukaisesti tämä ongelma voidaan välttää ja tällaiset liuottimet voidaan poistaa tehokkaasti käyttämällä ylikriittiseen fluidiin perustuvaa uutomenetelmää, jossa käytetään hiilidioksidia tai muuta vastaavaa, tai kostutusmenetelmää lämpötilaa nostamatta. Liuottimen poistamisen jälkeen tuote SCE-2787(HCl) voidaan kuivata perinteisellä kuivausmenetelmällä kuten vakuumikuivauksella tai ilmakuivauksella. Yhdisteen SCE-2787 solvaateista, kuten SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatista tai SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatista voidaan poistaa liuotin uuttamalla ylikriittisellä fluidilla, esimerkiksi hiilidioksidilla, edellä kuvatulla tavalla. Liuotin voidaan poistaa myös kostutusmenetelmällä, jossa kostutettua ilmaa tai typpeä, jonka suhteellinen kosteus on 50...90 %, edullisesti 60...80 %, johdetaan solvaattien läpi sinänsä tunnetulla perinteisellä tavalla. Täten saadut SCE-2787(HCl)-tuotteet todetaan kiteisiksi jauheeseen perustuvan röntgensädediffraktioanalyysin perusteella.

Uutto ylikriittisellä fluidilla toteutetaan siten, että uuttoastiaan laitetaan kiinteätä kefalosporiiniyhdistettä, jonka läpi johdetaan ylikriittistä hiilidioksidia joko jatkuvasti tai keskeytyvästi, jolloin kiinteän kefalosporiiniyhdisteen sisältämä liuotin poistuu ylikriittisen hiilidioksidin mukana. Keksinnön käytännön sovellutuksissa käytettävä uuttoastia on edullisesti paineastia, joka käsittää yleensä mekanismin lämpötilan säätämiseksi. On välttämätöntä, että tätä paineastiaa voidaan käyttää vähintään hiilidioksidin kriittisessä paineessa, joka on $75,3 \text{ kg/cm}^2$ (absoluuttinen paine), yleensä painealueella $100...500 \text{ kg/cm}^2$. Uuttoastian muoto ei ole kriittinen. Keksinnön toteuttamiseen käytetään kuitenkin edullisesti pystysuoraa, sylinterin muotoista astiaa, joka on varustettu

kaasua sisäänjohtavalla suuttimella, kaasua ulosjohtavalla suuttimella sekä suuttimella tai aukolla kiinteän kefalosporiiniyhdisteen laittamiseksi astiaan ja ottamiseksi siitä ulos. Uttolaitteessa on välttämättä oltava mekanismi kiinteän kefalosporiiniyhdisteen pitämiseksi siinä. Mainittu mekanismi voidaan valita erityyppisistä mekanismeista riippuen kiinteän kefalosporiiniyhdisteen raakoista ja syövyttävyydestä, sen käyttäytymisestä laitteeseen laitettaessa ja siitä poistettaessa sekä laitteiston taloudellisuudesta. Tähän tarkoitukseen sopivin järjestelmä voidaan valita esimerkiksi seuraavista: järjestelmästä, joka käsittää reikälevyn astian pohjaosassa, joka reikälevy on peitetty suodatuskankaalla tai metallilanka-verkolla (esimerkiksi ruostumatonta terästä oleva metalliverkko) mainitun kiinteän yhdisteen pitämiseksi paikoillaan; järjestelmästä, joka käsittää huokoista sintrattua metallia (esimerkiksi ruostumatonta terästä) tai keraamista materiaalia olevan suodattimen; sekä järjestelmästä, joka käsittää sylinterimäisen astian, jonka pohjalle on levitetty metallilanka-verkko (esimerkiksi ruostumatonta terästä oleva metallilanka-verkko) tai suodatinkangas, ja joka astia on tarkoitettu sijoittamaan uuttolaitteeseen sen jälkeen, kun se on täytetty kiinteällä kefalosporiiniyhdisteellä.

Kuvioissa 1 ja 2 on esitetty kaksi mahdollisimman yksinkertaista esimerkkiä laitteistoista, joita voidaan käyttää keksintöä käytäntöön toteutettaessa.

Kuviot 1 ja 2 on kuvattu jäljempänä.

- 1: Uttolaite
- 2: Hiilidioksidisylinteri
- 3: Lauhduttaja
- 4: Suuripaineinen annostelupumppu
- 5: Lämmityslaite
- 6: Paineensäätöventtiili.

Kuvio 1:

Hiilidioksidisylinteristä 2 syötetty hiilidioksidi nesteytetään lauhduttajassa 3 ja pumpataan paineistettuna suuripaineisella annostelupumpulla 4. Se kuumennetaan edeltä käsin määrättyyn lämpötilaan lämmityslaitteessa 5, jossa se muuttuu ylikriittiseksi hiilidioksidiksi, joka johdetaan tämän jälkeen edeltäkäsikin kiinteällä kefalosporiiniyhdisteellä täytettyyn uuttolaitteeseen 1. Ylikriittinen hiilidioksidi joutuu kosketukseen kiinteään kefalosporiiniyhdisteen kanssa ja poistaa siitä jäljellä olevan liuottimen, minkä jälkeen se johdetaan pois laitteistosta paineensäätöventtiilin 6 kautta.

Kuvio 2:

Nesteytettyä hiilidioksidia syötetään hiilidioksidisylinteristä 2 suoraan suuripaineiseen annostelupumppuun 4, jossa se paineistetaan ja josta se pumpataan lämmityslaitteeseen 5 sen muuntamiseksi ylikriittiseksi hiilidioksidiksi. Muut toimenpiteet ovat samat kuin edellä kuvion 1 yhteydessä kuvatut toimenpiteet.

Kuvioissa 1 ja 2 ylikriittinen hiilidioksidi johdetaan uuttolaitteeseen 1 sen huipusta ja se virtaa alaspäin sen läpi. Myös päinvastaista virtaussuuntaa voidaan käyttää. Tässä tapauksessa on edullista käyttää suodatinta astian yläosassa tai hyvin lähellä astian ulosmenoa, jolla suodattimella voidaan estää jauhemaisen kefalosporiiniyhdisteen hävikit sekä putkiston ja/tai poistolinjassa olevan venttiilin ahtaantuminen.

Oheisen keksinnön mukaisesti käytettävän ylikriittisen hiilidioksidin tulisi olla vähintään kriittisessä lämpötilassa 31,1 °C ja sen paineen tulisi olla vähintään kriittinen paine 75,3 kg/cm² (absoluuttinen paine).

Oheisen keksinnön mukaisesti käytettävä ylikriittinen hiilidioksidi voi olla missä tahansa lämpötilassa, joka on vähintään hiilidioksidin kriittinen lämpötila (31,1 °C), mutta sen lämpötilan tulisi olla edullisesti noin alueella 35...50 °C

lämpötilan säädettävyydestä, kefalosporiiniyhdisteen lämpöstaabiilisuudesta ja muista seikoista johtuen. Ylikriittisen hiilidioksidin paineella voi olla mikä tahansa arvo, joka on vähintään hiilidioksidin kriittinen paine (75,3 kg/cm³, absoluuttinen paine), mutta tämän paineen tulisi kuitenkin olla noin 80...300 kg/cm² (absoluuttinen paine) mm. paineen säädettävyydestä ja taloudellisista seikoista johtuen. Ylikriittisen hiilidioksidin virtausnopeus ei ole kriittinen, mutta sen tulisi olla tarkoituksenmukaisesti noin 0,5...50 kg/h/kg kiinteätä kefalosporiiniyhdistettä.

Samankaltaisia menetelmiä, jotka vallitsevat poistettaessa liuotinta perinteisellä kostutusmenetelmällä, voidaan myös käyttää. Täten ylikriittistä hiilidioksidia voidaan käyttää kostutetussa tilassa tai kiinteän kefalosporiiniyhdisteen kosteuspitoisuus voidaan asettaa sopivaan arvoon ennen liuotinta poistavan toimenpiteen toteuttamista. Liuotinta voidaan poistaa esimerkiksi siten, että käytetään ylikriittistä hiilidioksidia, joka sisältää noin 0,1...5 paino-% vesihöyryä, tai että kiinteätä kefalosporiiniyhdistettä kostutetaan siten, että sen kosteuspitoisuus on 5...50 paino-% kuivaamisen jälkeen saadun kefalosporiinin saannosta laskien.

Mikäli kefalosporiiniyhdiste sisältää lukuisia liuottimia, niin nämä liuottimet voidaan poistaa samanaikaisesti. Kiinteätä kefalosporiiniyhdistettä käytetään edullisesti jauheena, jota on valmistettu etukäteen jauhamalla.

Kostutusmenetelmän mukaisesti orgaaninen liuotin voidaan poistaa perinteisellä tavalla johtamalla kostutettua ilmaa tai tyypeä, jonka suhteellinen kosteus on 50...90 %, edullisesti 60...80 %, SCE-2787(HCl):n ja orgaanisen liuottimen välisen solvaatin läpi.

Täten saatu SCE-2787(HCl) on kiteistä, mikä ilmenee jauheeseen perustuvan röntgensädediffraktioanalyysin perusteella. SCE-2787(HCl)-kiteistä voidaan todeta esimerkiksi seuraavat kolme

edustavaa kidemuotoa:

- (a) kidemuoto, jolla on kuviossa 11 esitetty, jauheella saatu röntgensädediffraktiokuvio [jossa nähdään tunnusomaiset piikit kohdissa, joissa hilaväli (d) on 14,2, 7,4, 4,9, 4,7, 4,1, 3,8, 3,7, 3,5, 3,4, 3,3];
- (b) kidemuoto, jolla on kuviossa 7 esitetty, jauheella saatu röntgensädediffraktiokuvio [jossa nähdään tunnusomaiset piikit kohdissa, joissa hilaväli (d) on 8,6, 6,5, 5,4, 4,2, 3,6, 3,4]; ja
- (c) kidemuoto, jolla on kuviossa 9 esitetty, jauheella saatu röntgensädediffraktiokuvio [jossa nähdään tunnusomaiset piikit kohdissa, joissa hilaväli (d) on 7,3, 7,0, 6,6, 5,3, 4,9, 4,8, 4,0, 3,6, 3,4,].

Keksinnön mukaisesti saatuja SCE-2787(HCl)-kiteitä voidaan käyttää injektoitavana lääkekemikaalina ja niistä voidaan valmistaa farmaseuttisia valmisteita perinteisillä menetelmillä.

Keksinnön mukaisten SCE-2787(HCl)-kiteiden stabiilisuus on parempi tunnettuun (amorfiseen) SCE-2787-muotoon verrattuna, kuten jäljempänä esimerkeissä esitetään. Lisäksi niiden liukoisuus veteen on parantunut selvästi kiteiseen SCE-2787-yhdisteeseen verrattuna. Ne eivät sisällä olennaisesti liuotinjäämiä ja ne ovat hyvin puhtaita ja näin ollen niitä voidaan käyttää farmaseuttisissa valmisteissa.

Seuraavat suoritusesimerkit ja viite-esimerkit havainnollistavat keksintöä yksityiskohtaisemmin. Esimerkit eivät pyri kuitenkaan rajoittamaan keksintöä millään tavalla.

Seuraavissa viite-esimerkeissä esitetyt stabiilisuustulokset ovat erittäin suorituskykyisellä nestekromatografisella (HPLC) menetelmällä määrittäen saatuja prosentuaalisia osuuksia sen jälkeen, kun yhdistettä on säilytetty kuvatuissa olosuhteissa esitetyn pituisen ajanjakson ajan.

Viite-esimerkki 1

Kiteisen SCE-2787:n valmistaminen amorfisesta SCE-2787:sta

400 ml:aan tislattua vettä liuotettiin 100 g lyofilisoitua, amorfista SCE-2787-tuotetta, jota oli saatu noudattamalla japanilaisen patenttijulkaisun Kokai Tokkyo Koho 62-149682 (julkaistu eurooppalainen patenttihakemus 203271) esimerkissä 13 kuvattua menetelmää ja indusoimalla kiteytyminen sekoittamalla huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla, ne pestiin 100 ml:lla tislattua vettä ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 77,6 g kiteistä yhdistettä SCE-2787.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{17}N_9S_2O_5 \cdot 3,3H_2O$:

C: 39,69; H: 4,14; N: 21,92; S: 11,15

Todettu: C: 39,81; H: 3,88; N: 21,92; S: 11,45.

Tämän tuotteen jauheeseen perustuva röntgensädediffraktiokuvaio ($CuX\alpha$, 40 kV, 100 mA) on esitetty kuviossa 3.

Viite-esimerkki 2

Kiteisen SCE-2787:n valmistus SCE-2787:n kloorivetyhappoliuoksesta

300 ml:aan tislattua vettä suspendoitiin 56,6 g viite-esimerkissä 1 saatua kiteistä SCE-2787-yhdistettä. Sitten tähän suspensioon lisättiin 100 cm³ 1 N kloorivetyhappoa kiteiden liuottamiseksi. Tuloksena olleen liuoksen pH asetettiin noin arvoon 4 vedettömällä natriumkarbonaatilla. Kiteytyminen aiheutettiin antamalla seoksen seisoa huoneen lämpötilassa 3 tuntia sitä silloin tällöin ravistellen. Täten saadut kiteet pestiin 150 ml:lla tislattua vettä ja ne kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 42,4 g kiteistä SCE-2787-yhdistettä.

Viite-esimerkki 3

Amorfisen SCE-2787(HCl):n valmistus

20 ml:aan tislattua vettä suspendoitiin 515 mg viite-esimerkissä 1 saatua kiteistä SCE-2787-yhdistettä, tähän lisättiin 1 ml 1 N kloorivetyhappoa ja amorfista SCE-2787(HCl)-muotoa saatiin lyofilisoimalla. Tuotteen kosteuspitoisuus oli 3,5 %.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}N_9ClO_5S_2 \cdot 2,5H_2O$:

C: 38,22; H: 3,88; N: 21,11; Cl: 5,94

Todettu: C: 38,04; H: 4,05; N: 21,26; Cl: 5,87.

Tämän tuotteen stabiilisuus määritettynä sen jälkeen, kun sitä oli varastoitu 1 viikon ajan 40 °C:n lämpötilassa, oli 95 % jäljellä olevana prosentuaalisena osuutena ilmaistuna.

Esimerkki 1

SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatin kiteet yhdisteestä SCE-2787

20 ml:aan 1 N kloorivetyhappoa liuotettiin 11,3 g viite-esimerkissä 1 saatua kiteistä SCE-2787-muotoa, minkä jälkeen tähän liuokseen lisättiin koko ajan sekoittaen hitaasti 77 ml asetonia. Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 7 tuntia kiteytymisen aiheuttamiseksi. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla, ne pestiin 20 ml:lla asetonin ja veden seosta (6:1) ja edelleen 40 ml:lla asetonia ja ne kuivattiin ilmaa puhaltamalla, jolloin saatiin 7,6 g yhdisteen SCE-2787(HCl) asetonisolvaattia. Kuviossa 4 on esitetty jauheesta saatu röntgensädediffraktiokuvio (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 2,6 % ja sen asetonipitoisuus oli 8,0 % (0,85 moolia). Tähän tuotteeseen liittyvät stabiilisuustulokset, määritettynä sen jälkeen, kun tuotetta on varastoitu 8 vuorokautta 40 °C:n ja 60 °C:n lämpötilassa,

olivat 98 % ja 97 %, vastaavasti, jäljellä olevana prosentuaalisena osuutena ilmaistuna.

Esimerkki 2

SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatin kiteet yhdisteestä SCE-2787

240 ml:aan 3 N kloorivetyhappoa liuotettiin 138,4 g viite-esimerkissä 1 saatua kiteistä SCE-2787-muotoa. Sitten lisättiin hitaasti 720 ml asetonia sekoittaen. Jäljempänä esitettävässä esimerkissä 13 saatujen kidealkioiden lisäämisen jälkeen tuloksena ollutta seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia kiteytymisen aikaansaamiseksi. Edelleen, 360 ml asetonia lisättiin pisaroittain 1 tunnin aikana ja tämän lisäyksen jälkeen tuloksena ollutta seosta sekoitettiin 4 tuntia kiteytymistapahtuman jatkamiseksi. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla, ne pestiin 195 ml:lla asetonin ja veden seosta (6:1) ja lisäksi 480 ml:lla asetonia ja ne kuivattiin kuivan ilmavirran avulla, jolloin saatiin 126,6 g SCE-2787-(HCl):n asetonisolvaattia. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 5,3 % ja sen asetonipitoisuus oli 7,3 % (0,8 moolia).

Esimerkki 3

SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatin kiteet yhdisteestä SCE-2787

30 ml:aan 2N kloorivetyhappoa liuotettiin 11,2 g viite-esimerkissä 1 saatua kiteistä SCE-2787-muotoa. Sitten lisättiin hitaasti 60 ml etanolia sekoittaen, ja tuloksena ollutta seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 tuntia kiteytymisen aikaansaamiseksi. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja ne pestiin 50 ml:lla etanolin ja veden seosta (4:1). Sen jälkeen, kun kiteet oli pesty lisäksi 50 ml:lla etanolia, ne kuivattiin kuivatun ilmavirran avulla, jolloin saatiin 5,8 g SCE-2787(HCl):n etanolisolvaattia. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 4,8 % ja sen etanolipitoisuus oli 8,6 % (1,2 moolia).

Kuviossa 5 on esitetty tämän tuotteen jauheesta saatu röntgensädediffraktiokuvio (CuX α , 40 kV, 100 mA).

Esimerkki 4

SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatin kiteet SCE-2787:n asetonisolvaatista

30 ml:aan etanolia suspendoitiin 3,0 g esimerkissä 2 saatua SCE-2787(HCl):n asetonisolvaattia ja suspensiota sekoitettiin 4,5 tuntia. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla, ne pestiin 35 ml:lla etanolia, kuivattiin kuivan ilmavirran avulla ja sitten edelleen alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2,8 g SCE-2787(HCl):n etanolisolvaattia. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 3,0 % ja sen etanolipitoisuus oli 7,5 % (1,0 moolia). Tämän tuotteen NMR-spektroskooppisella analyysillä ei voitu osoittaa asetonin läsnäoloa. Tämän tuotteen stabiilisuustulokset, määritettynä 8 vuorokautta 40 °C:n ja 60 °C:n lämpötiloissa kestäneen varastoinnin jälkeen, olivat 98 % ja 98 %, vastaavasti, jäljellä olevana prosentuaalisena osuutena ilmaistuna.

Esimerkki 5

SCE-2787(HCl):n metanolisolvaatin kiteet SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatista

Suspensiota, joka sisälsi 1 g esimerkissä 2 saatua SCE-2787(HCl):n asetonisolvaattia 10 ml:ssa metanolia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tuntia. Täten saadut kiteet pestiin 5 ml:lla metanolia ja ne kuivattiin kuivan ilmavirran avulla, jolloin saatiin 890 mg SCE-2787(HCl):n metanolisolvaattia. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 3,1 %. NMR-spektroskooppinen analyysi osoitti, että metanolipitoisuus oli noin 1 mooli ja ettei asetonia ollut läsnä.

Kuviossa 6 on esitetty tämän tuotteen jauheella saatu röntgensädediffraktiokuvio (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Esimerkki 6

SCE-2787(HCl):n N,N-dimetyyliformamidisolvaatin kiteet SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatista

Suspensiota, joka sisälsi 1 g esimerkissä 2 saatua SCE-2787-(HCl):n asetonisolvaattia 10 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tuntia. Täten saadut kiteet pestiin 5 ml:lla N,N-dimetyyliformamidia ja ne kuivattiin kuivan ilmavirran avulla, jolloin saatiin 625 mg SCE-2787-(HCl):n N,N-dimetyyliformamidisolvaattia. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 2,3 %. NMR-spektroskopia osoitti, että tuote sisälsi noin 1 moolin N,N-dimetyyliformamidia. Asetonin läsnäoloa ei kyetty osoittamaan.

Kuviossa 7 on esitetty jauheesta saatu röntgensädediffraktiokuvio (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Esimerkki 7

Liuottimen poistaminen SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatista ylikriittisellä fluidilla uuttamalla

Esimerkissä 2 saatua SCE-2787(HCl):n asetonisolvaattia laitettiin pystysuoraan sylinterimäiseen astiaan, jonka halkaisija oli 25 mm ja korkeus 50 mm, ja jonka alaosassa oli suodatuslevy. Asetonia poistettiin uuttamalla siten, että jauhekerroksen läpi johdettiin hiilidioksidia astian huipusta pohjaan päin (virtausnopeus: 2 litraa minuutissa standardiolosuhteissa) pitäen astian ulkolämpötila ja sisäänmenevän fluidin lämpötila arvossa 40 °C ja astiassa vallitseva paine arvossa 200 kg/cm². (Käytetty laitteisto oli kuvion 1 mukainen.)

Tuotteen kosteuspitoisuus oli 3,7 %. Kaasukromatografinen analyysi osoitti, että jäljelle jääneen asetonin pitoisuus oli 0,5 %.

IR(KBr)cm⁻¹: 1787

NMR (DMSO-d₆): 3,48 (2H, dd, J=26,1, 18,9 Hz), 3,87 (3H, s), 5,17 (1H, d, J=5,4 Hz), 5,50 (2H, leveä s), 5,85 (1H, dd, J=9,0, 5,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J=9,0, 4,5 Hz), 8,41 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,41 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,98 (1H, d, J=9,0 Hz), 9,11 (1H, d, J=4,5 Hz).

Kuviossa 8 on esitetty jauheesta saatu röntgensädediffraktio-kuvio (CuXα, 40 kV, 70 mA).

Esimerkki 8

Liuottimen poistaminen SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatista ylikriittisellä fluidilla uuttamalla

Liuotin poistettiin 4 g:sta esimerkissä 3 saatua SCE-2787-(HCl):n etanolisolvaattia samalla tavalla kuin esimerkissä 7, jolloin saatiin 3,5 g yhdistettä SCE-2787(HCl). Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 2,7 %. Kaasukromatografinen analyysi osoitti, että etanolin jäännöspitoisuus oli 0,1 % tai vähemmän. Tällä tuotteella saatiin NMR-spektri, joka oli olennaisesti sama kuin esimerkin 7 tuotteella saatu spektri. Mainitun tuotteen stabiilisuustiedot, määritettynä 3 viikkoa 40 °C:n ja 60 °C:n lämpötilassa kestäneen varastoinnin jälkeen, olivat 98 % ja 94 %, vastaavasti, jäljellä olevana prosentuaalisena osuutena ilmaistuna.

Esimerkki 9

Orgaanisen liuottimen poistaminen SCE-2787(HCl):n asetonisolvaatista kostuttamalla

5,0 g esimerkissä 2 saatua SCE-2787(HCl):n asetonisolvaattia levitettiin lasisuodattimen päälle ja liuotin poistettiin johtamalla suodattimen ja solvaattikerroksen läpi ilmavirta, joka oli kostutettu johtamalla se 10 °C:n lämpötilassa pidetyn vesikerroksen läpi (virtausnopeus: 1 litra minuutissa). Liuottimen poistamisen jälkeen saatu tuote kuivattiin sitten alen-
netussa paineessa, jolloin saatiin 4,85 g yhdistettä SCE-2787-

(HCl). Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 8,2 %. NMR-spektriskooppinen analyysi osoitti, että asetonin jäännöspitoisuus oli korkeintaan 0,2 %. Tämän tuotteen NMR-spektri oli olennaisesti sama kuin esimerkin 7 tuotteella saatu spektri.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}N_9ClO_5S_2 \cdot 2,5H_2O$:

C: 38,22; H: 3,88; N: 21,11; Cl: 5,94

Todettu: C: 38,17; H: 3,56; N: 21,02; Cl: 5,96

Esimerkki 10

Liuottimen poistaminen SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatista kostuttamalla

4,0 g esimerkissä 4 saatua SCE-2787(HCl):n etanolisolvaattia laitettiin lasisuodattimelle ja siitä poistettiin liuotin johtamalla suodattimen ja solvaattikerroksen läpi ilmavirta, joka oli kostutettu johtamalla se natriumasetatin kylläisen vesiliuoksen läpi, jolloin saatiin 3,0 g yhdistettä SCE-2787-(HCl). Kaasukromatografinen analyysi osoitti, että etanolin jäännöspitoisuus tässä tuotteessa oli 0,1 % tai sen alle. Täten saatu SCE-2787(HCl) kuivattiin alennetussa paineessa. Kuivatun tuotteen stabiilisuus määritettiin erilaisissa kosteusolosuhteissa. Jäljelle jääneet prosentuaaliset osuudet, jotka saatiin 1 tai 5 viikkoa 40 °C:n tai 60 °C:n lämpötilassa kestäneen varastoinnin jälkeen, on esitetty alla olevassa taulukossa.

Kosteus- pitoisuus	1 viikon kuluttua		5 viikon kuluttua	
	40 °C	60 °C	40 °C	60 °C
2,9 %	97 %	96 %	97 %	92 %
1,6 %	100 %	98 %	98 %	94 %
0,8 %	99 %	97 %	98 %	95 %

Esimerkki 11

SCE-2787-kiteiden muuttaminen SCE-2787(HCl)-kiteiksi käyttämällä tyypellä laimennettua HCl-kaasua

2,5 g viite-esimerkin 1 mukaisesti valmistettuja SCE-2787-kiteitä (kosteuspitoisuus 2,4 %) laitettiin pystysuoraan sylinterimäiseen lasisuodattimeen, jonka halkaisija oli 25 mm. Kidekerroksen läpi johdettiin pystysuorassa suunnassa astian yläosasta käsin 25 tunnin ajan 0,1 %:sta HCl-kaasua, joka oli valmistettu sekoittamalla 1 %:sta HCl-kaasua (laimennettu tyypellä) virtausnopeudella 200 ml/min ja typpikaasua virtausnopeudella 1800 ml/min, minkä jälkeen tämä seos oli johdettu kalsiumkloridilla täytetyn U-muotoisen putken läpi sen kuivaamiseksi, jolloin saatiin SCE-2787(HCl)-kiteitä. Täten saatuja kiteitä käsiteltiin edelleen typpikaasuvirralla 11 tunnin ajan, jolloin saatiin SCE-2787(HCl)-kiteitä, joilla oli kuvion 9 mukainen, jauheesta saatu röntgensädediffraktiokuva ($\text{CuX}\alpha$, 50 kV, 100 mA).

Esimerkki 12

SCE-2787-kiteiden muuntaminen SCE-2787(HCl)-kiteiksi käyttäen hiilidioksidilla laimennettua HCl-kaasua

2,5 g viite-esimerkin 1 mukaisesti tuotettuja SCE-2787-kiteitä (kosteuspitoisuus 9,1 %) laitettiin esimerkissä 11 kuvattuun lasisuodattimeen. Kidekerroksen läpi johdettiin pystysuorassa suunnassa astian yläosasta käsin 20 tunnin ajan 0,1 %:sta HCl-kaasua, joka oli valmistettu sekoittamalla 1 % HCl-kaasua (laimennettu tyypellä) virtausnopeudella 800 ml/min ja kaasumaista hiilidioksidia nopeudella 7200 ml/min, minkä jälkeen seos oli johdettu kalsiumkloridilla täytetyn U-muotoisen putken läpi sen kuivaamiseksi, jolloin saatiin SCE-2787(HCl)-kiteitä. Täten saatuja kiteitä käsiteltiin edelleen 12 tuntia kaasumaisella hiilidioksidilla, jolloin saatiin SCE-2787(HCl)-kiteitä, joilla oli kuvion 10 mukainen, jauheesta saatu röntgensädediffraktiokuva ($\text{CuX}\alpha$, 50 kV, 100 mA). Tämä tuote sisälsi 3,6 % kosteutta ja 1,0 moolia yhdistettä HCl.

Esimerkki 13

1 ml:aan 1 N HCl-liuosta liuotettiin 563 mg kiteistä SCE-2787-yhdistettä ja tämä liuos väkevöitiin alennetussa paineessa puoleen tilavuuteen. Jäännökseen lisättiin 1 ml N,N-dimetyyli-formamidia, jolloin jäännös liukeni. Tähän liuokseen lisättiin hitaasti pisaroittain 5 ml asetonia liuosta spaattelilla sekoittaen. Liuoksen jatkuva sekoittaminen huoneen lämpötilassa sai aikaan hitaan kiteytymisen. Tarkastelu polarisoivalla mikroskoopilla osoitti, että tämä tuote oli kiteistä. Toisaalta 563 mg SCE-2787-kiteitä liuotettiin 1N HCl-liuokseen ja tähän liuokseen lisättiin hitaasti 4 ml asetonia liuosta sekoittaen. Seokseen lisättiin huoneen lämpötilassa edellä saatuja kiteitä kidealkioiksi, mikä aiheutti asteittaisen kiteytymisen. Tuloksena olleet kiteet otettiin talteen suodattamalla alennetussa paineessa ja nämä erotetut kiteet pestiin asetonilla ja ne kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 280 mg SCE-2787(HCl)-kiteitä asetonisolvaattina. Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 2,6 % ja asetonipitoisuus 8,0 %.

Esimerkki 14

Liuottimen poistaminen SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatista kostuttamalla

3,0 g esimerkissä 4 kuvatun menetelmän kanssa analogisella menetelmällä valmistettuja SCE-2787(HCl):n etanolisolvaatin kiteitä (etanolipitoisuus 9,9 %, kosteuspitoisuus 0,83 %) laitettiin pystysuoraan sylinterimäiseen lasisuodattimeen, jonka halkaisija oli 25 mm, ja näistä kiteistä poistettiin liuotin johtamalla suodattimen ja solvaattikerroksen läpi 3 tunnin ajan typpikaasua, joka oli kostutettu johtamalla se vesikerroksen läpi 18 °C:n lämpötilassa. Tällöin saatiin 3,0 g SCE-2787(HCl)-kiteitä, joilla on kuvion 11 mukainen, jauheella saatu röntgensädediffraktiokuvio (CuX α , 50 kV, 100 mA). Tämän tuotteen kosteuspitoisuus oli 13,7 % ja kaasukromatografinen analyysi osoitti, että etanolin jäännöspitoisuus oli korkeintaan 0,01 %.

Patenttivaatimus

Menetelmä 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin tai sen solvaatin kiteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(1) 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatetaan reagoimaan kloorivedyn yhden tai useamman, mainitun yhdisteen suhteen lasketun ekvivalentin kanssa väliaineessa, jossa on 0,1 paino-osaa tai enemmän yhdisteen yhtä paino-osaa kohden vettä ja hydrofiilista orgaanista liuotinta 1...10-kertainen määrä vesimäärään verrattuna, minkä jälkeen tuloksena olevat kiteet otetaan talteen, tai

(2) 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-(1-imidatso[1,2-b]-pyridatsinium)metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatetaan reagoimaan kiinteänä kaasumaisen kloorivedyn kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av kristaller av 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksi-iminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboxylat-hydroklorid eller dess solvat, k ä n n e t e c k n a t av att

(1) 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksi-iminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboxylat bringas att reagera med en ekvivalent eller mera av klorväte, baserat på föreningen, i ett medium som innefattar 0,1 viktdelar eller mera vatten beräknat på en viktdel av nämnda förening, och ett hydrofilt organiskt lösningsmedel i en mängd om 1...10 gånger den använda mängden vatten, samt att de resulterande kristallerna tas till vara, eller

(2) 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksi-iminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboxylat bringas att reagera i fast form med gasformigt klorväte.

FIG. 1

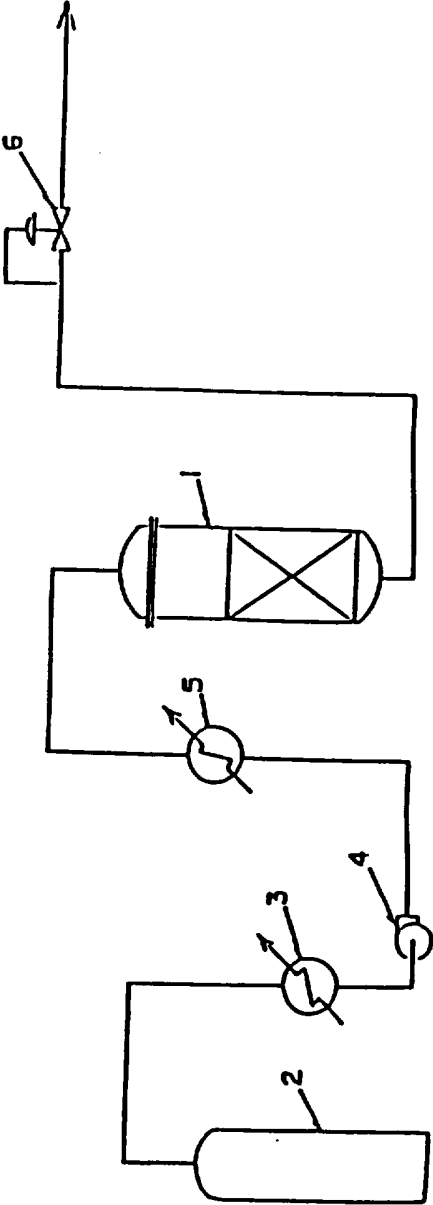


FIG. 2

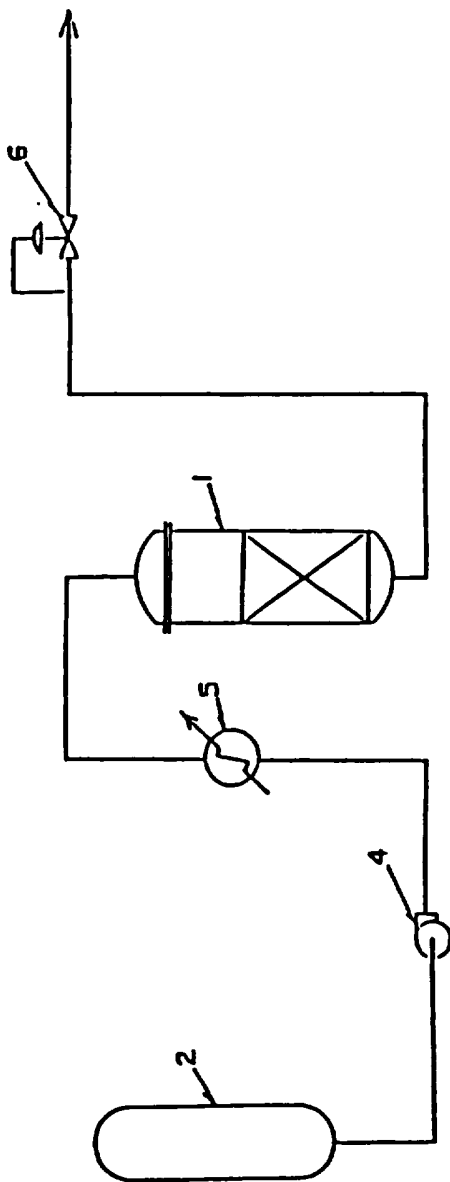


Fig. 3

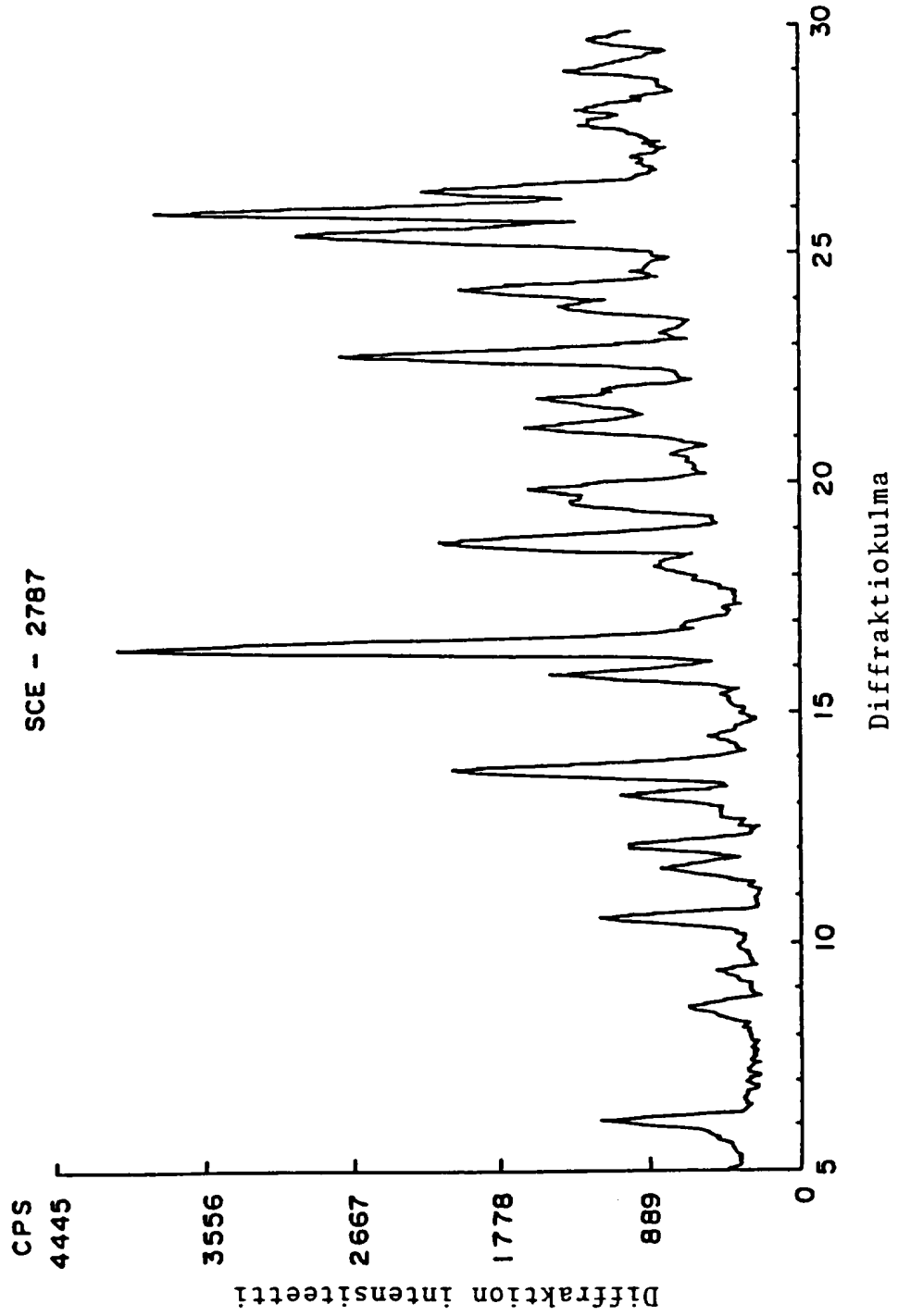


Fig. 4

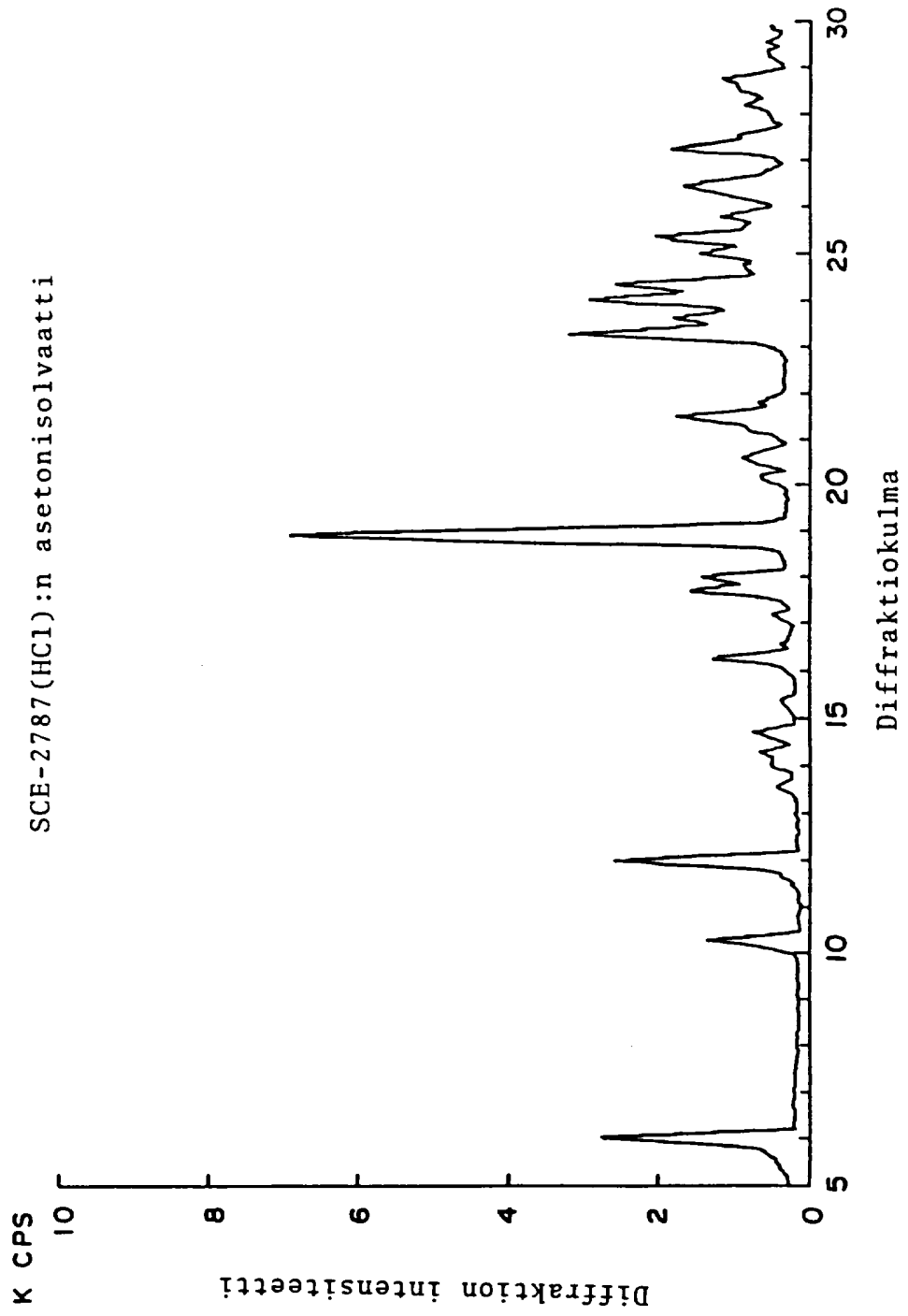


Fig. 5

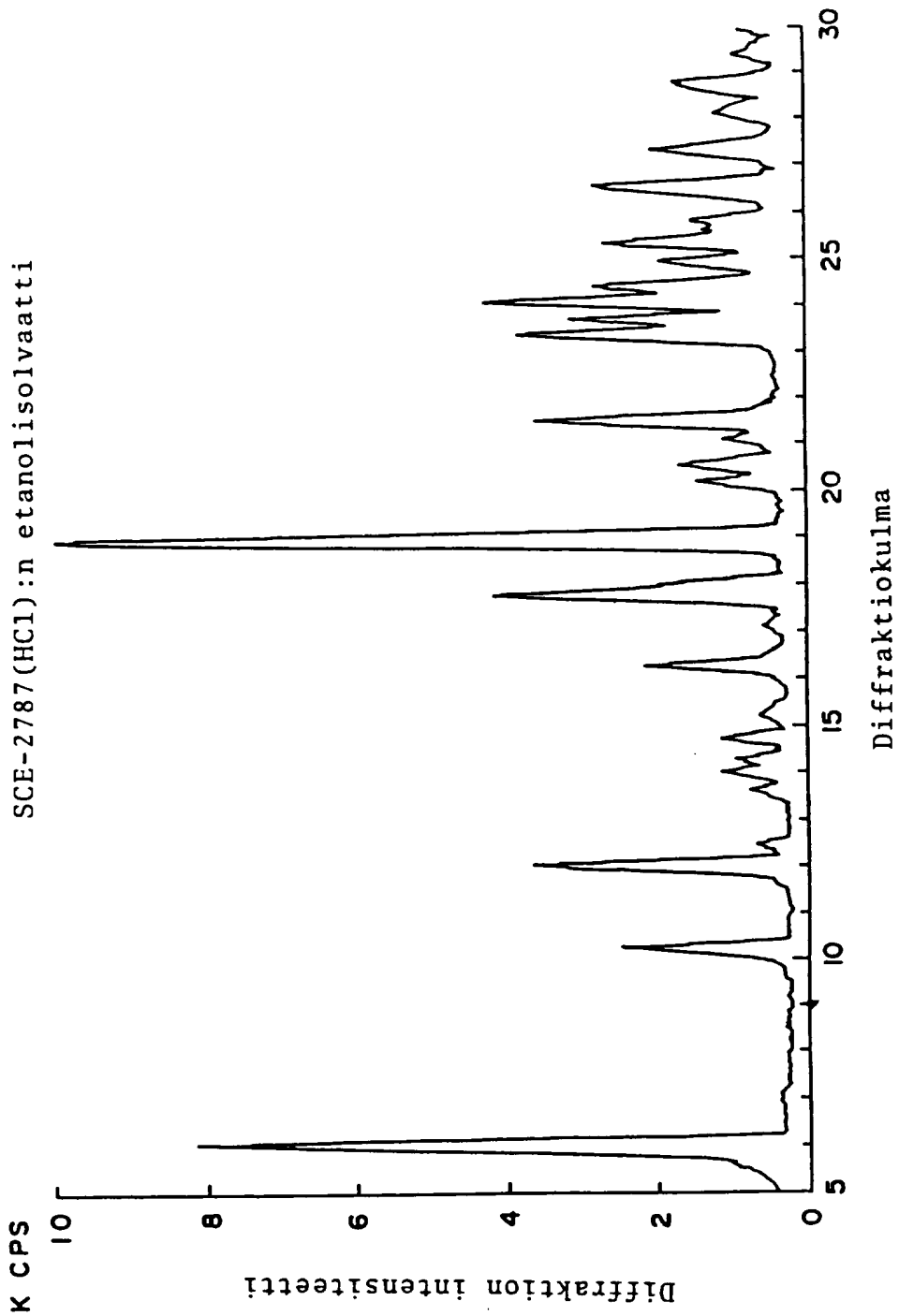


Fig. 6

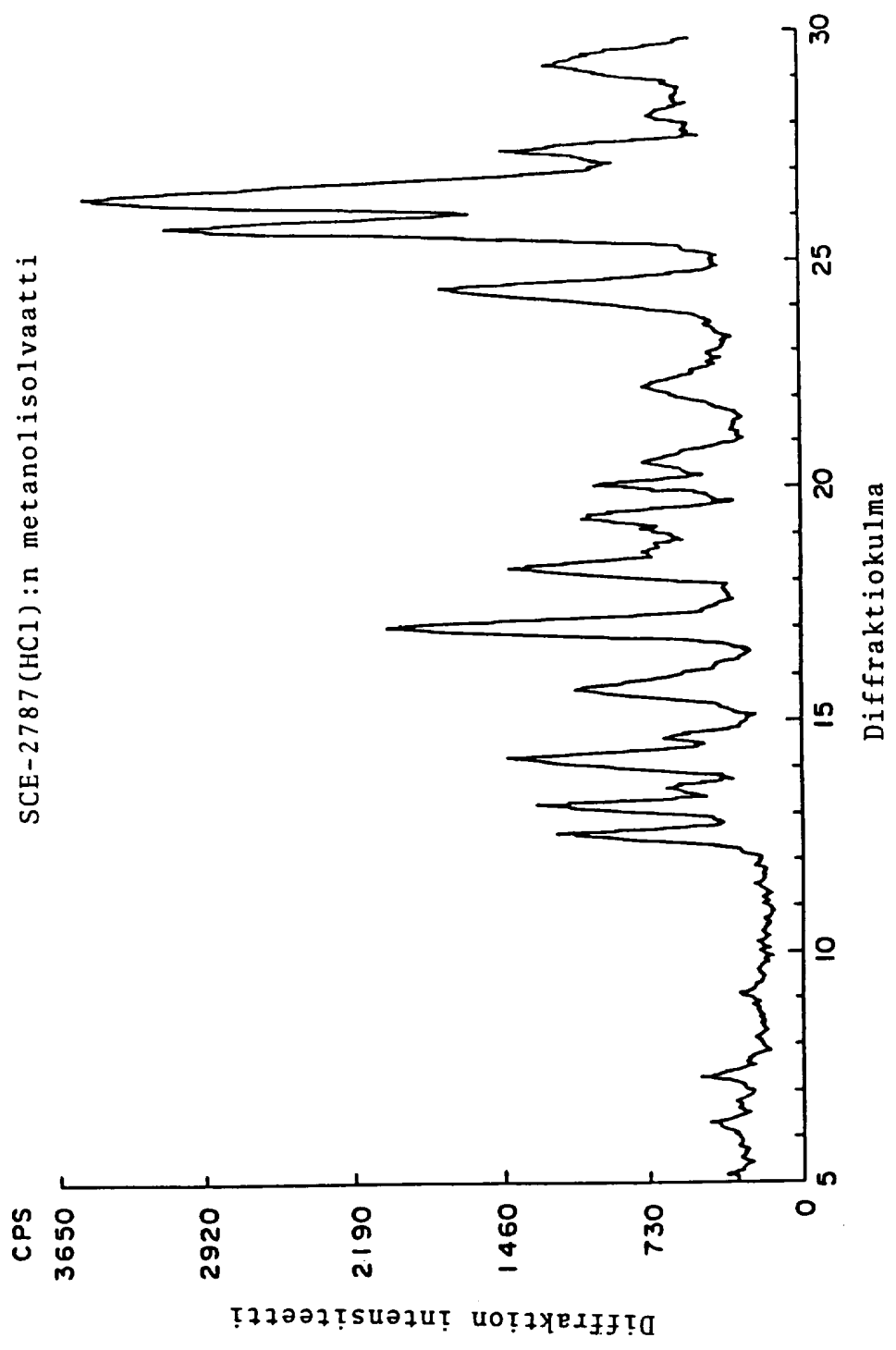


Fig. 7

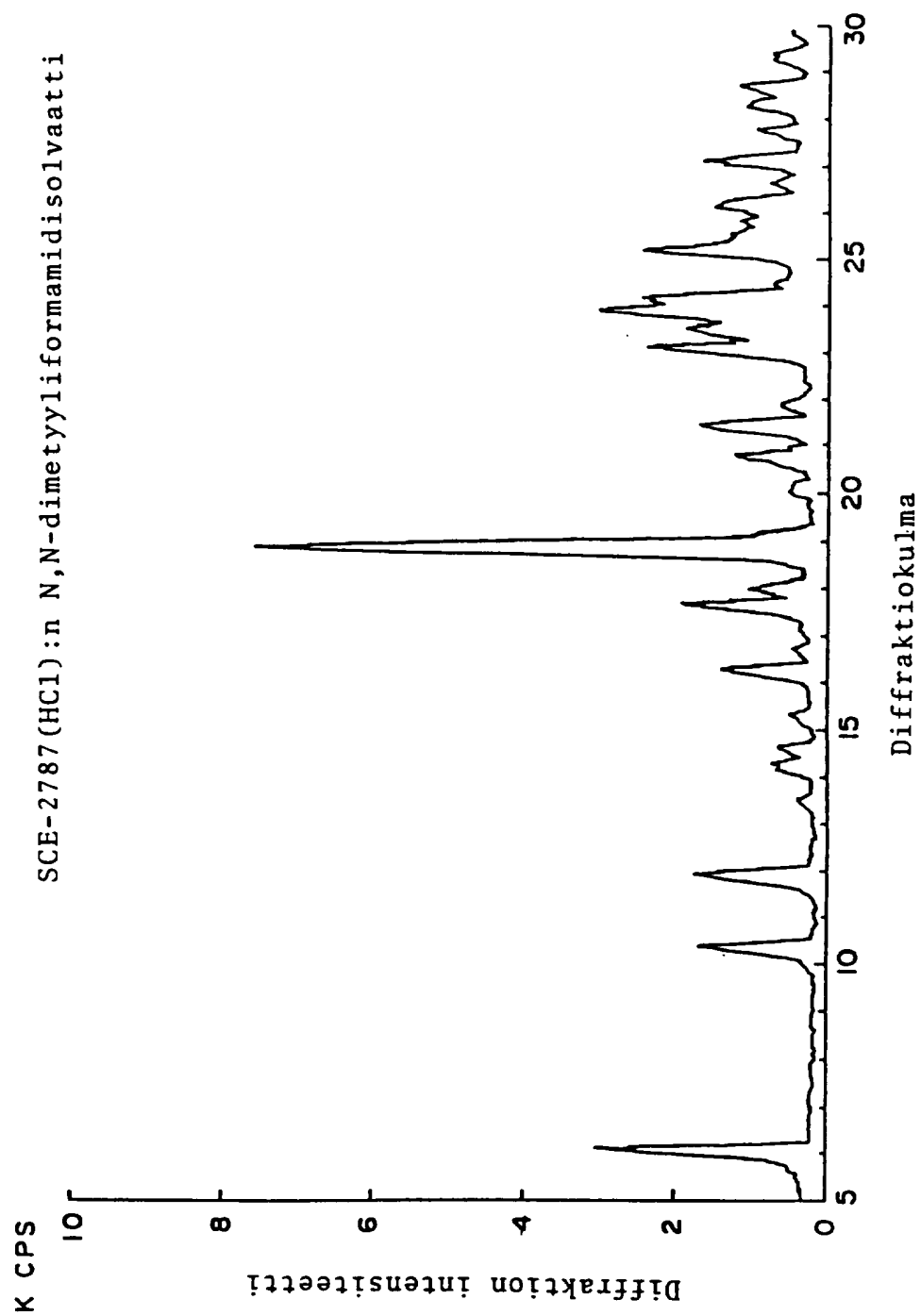


Fig. 8

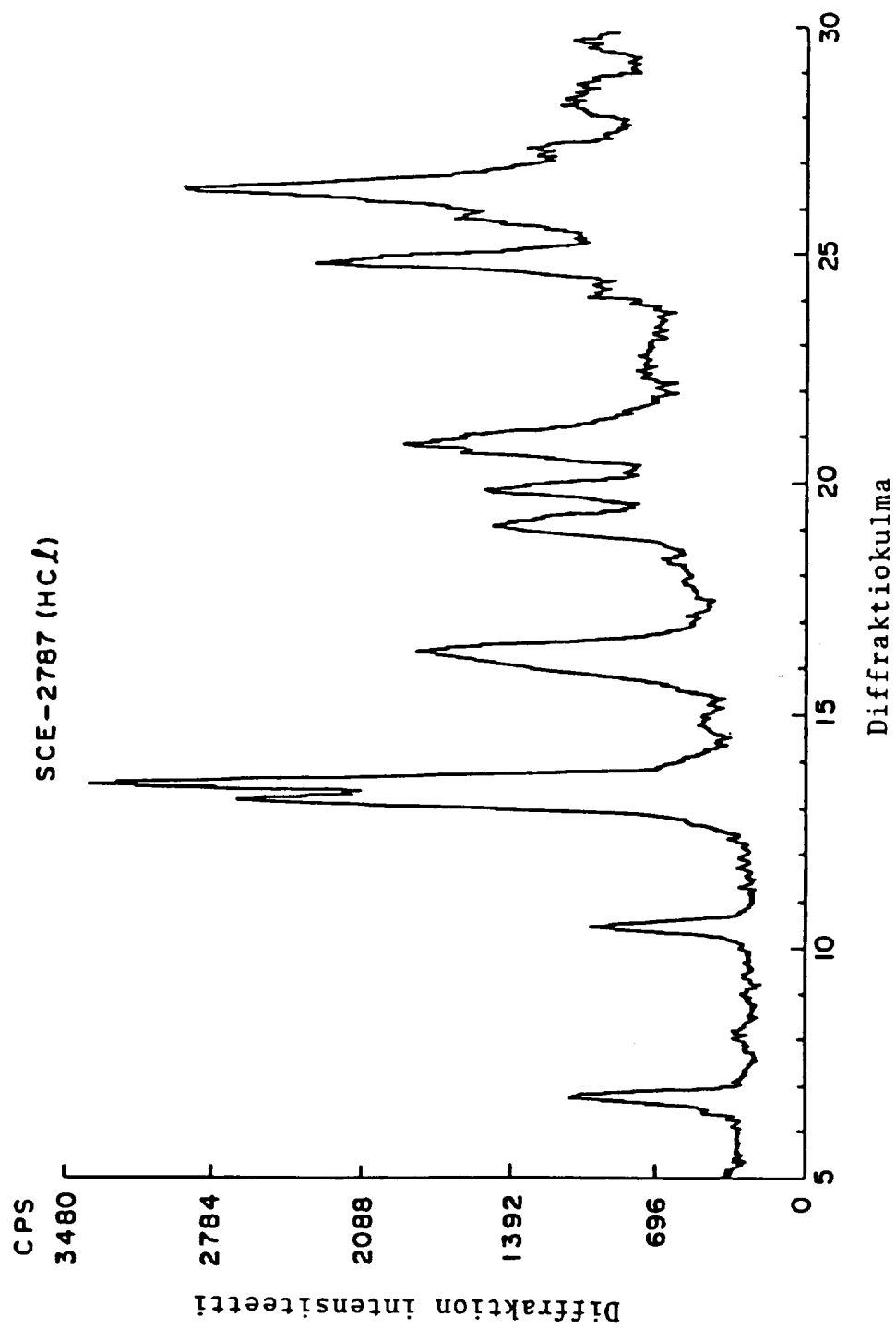


Fig. 9
SCE-2787 (HCl)

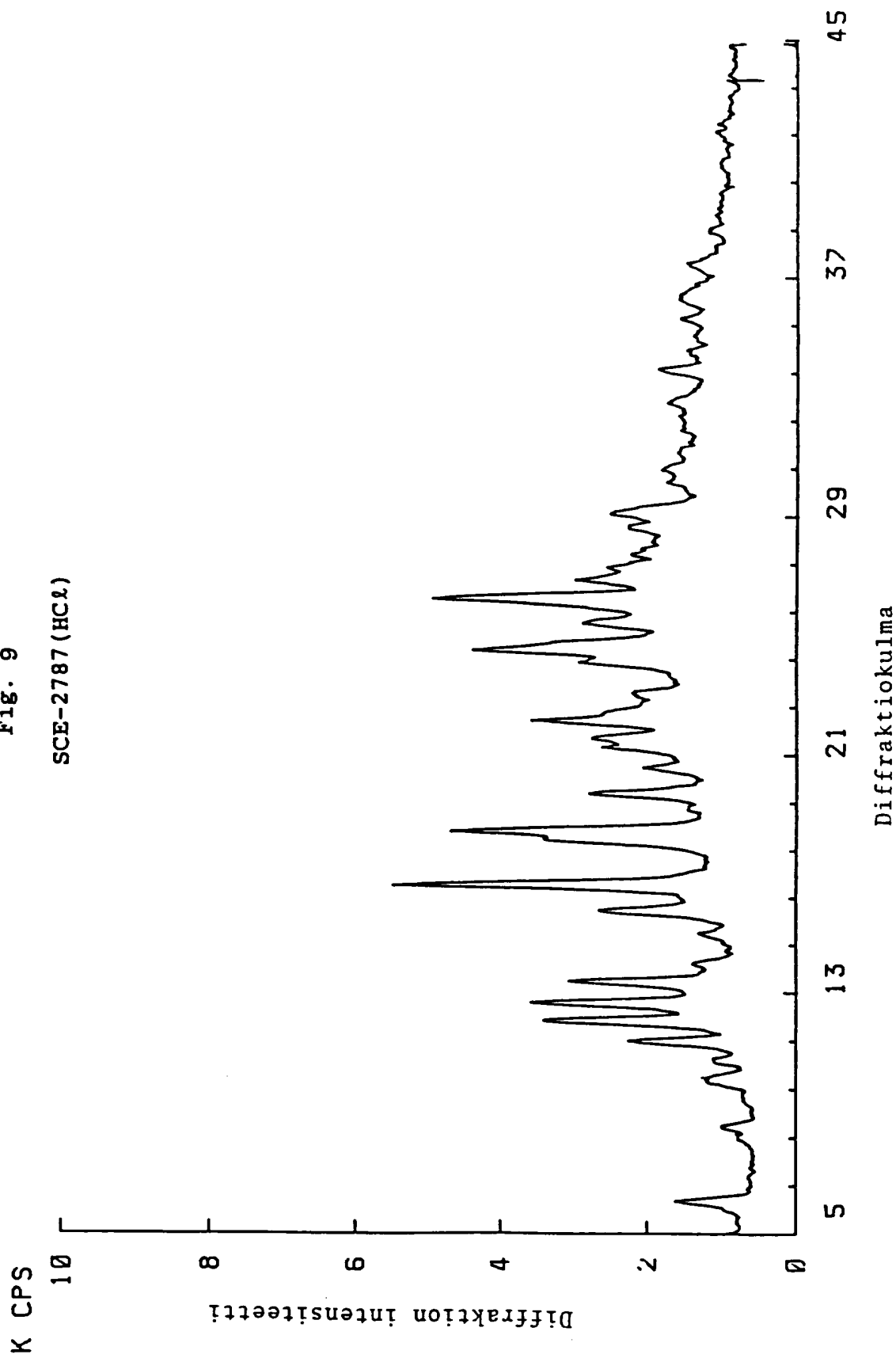


Fig. 10
SCE-2787 (HCl)

